

З.А. Бутенко

*Институт экспериментальной
патологии, онкологии
и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого
НАН Украины, Киев, Украина*

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ РАКА

10-Й МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО ПРОТИВОРАКОВОЙ ТЕРАПИИ,
31 ЯНВАРЯ–3 ФЕВРАЛЯ 2000 Г. ПАРИЖ, ФРАНЦИЯ

С 30 января по 3 февраля 2000 г. в Париже проходил 10-й Международный конгресс по противоопухолевому лечению. Во Дворце Конгрессов Франции собрались видные онкологи мира — клиницисты и исследователи, профессионалы в области охраны здоровья человека, политики. Были обсуждены наиболее важные направления в стратегии лечения различных опухолевых заболеваний и организации противораковой борьбы на основе последних достижений и новых взглядов на проблему в следующем столетии.

Важным событием стало проведение научного саммита и подписание Президентом Франции Жаком Шираком и генеральным секретарем ЮНЕСКО Коиширо Мацуура единой Хартии против рака, положения которой отражают обязанности общества по отношению к больным онкологического профиля и призывают к объединению усилий по улучшению мер борьбы с распространением рака в XXI веке.

Как подчеркнуто в послании сопрезидентов Конгресса проф. D. Khayat (Франция) и G. Hortobagyi (США) этот конгресс следует рассматривать как первый конгресс онкологов грядущего тысячелетия, который положит начало новым принципам в лечении опухолевых заболеваний и будет способствовать решению важнейшего вопроса современности — как интегрировать новые технологии с клинической практикой, что должно позволить создавать и применять лечебные средства, наиболее специфически действующие на опухоль.

В лекциях, специальных сессиях и симпозиумах с участием фармацевтических фирм рассмотрены новые эффективные лекарственные препараты, предназначенные для лечения опухолей различной локализации — пищеварительного тракта (ПТ), рака молочной железы (РМЖ), головы/шеи, центральной нервной системы (ЦНС), легких, мочеполовой системы, лимфоидной и гемопoэтической систем. Обращено внимание на оптимизацию, а также ограничения к проведению и будущее химиотерапии, возможности биотерапии, разработку методов предупреждения онкологических заболеваний. Особое внимание уделено борьбе с курением, что должно воплотиться как стратегия XXI века — жизнь без табака.

Новыми направлениями в лечении злокачественных новообразований является создание на основе новых технологий препаратов, непосред-

ственно действующих на наиболее специфические молекулярные мишени опухолевых клеток и на механизмы метастазирования. К ним относятся специфические моноклональные антитела и вакцины, действующие на рецепторы факторов роста. Создан новый препарат трастузумаб (герцептин) против внеклеточного домена HER2/neu, клинические испытания которого проходят III фазу. Перспективам его использования в лечении РМЖ посвящен специальный симпозиум фирмы «Genentech». При РМЖ, раке яичника и другой локализации происходит гиперэкспрессия гена HER-2/neu и его продукта, который усиливает рост опухоли и метастазирование. Препарат применяют как в виде монотерапии, так и в сочетании с химиотерапией.

Одним из новых подходов к лечению являются воздействия на определенные нуклеотидные последовательности (с применением антисмысловых олигонуклеотидов) и белки системы сигнальной трансдукции (ингибиторов тирозинкиназы и др.); ингибиторы топоизомеразы I (путем назначения иринотекана СРТ11, Campto R и тополекана). Используются также ингибиторы гена *ras* и анти-*ras*-пептидные вакцины, так как многие опухоли связаны с экспрессией мутантных форм протоонкогена *ras* — до 90% при раке поджелудочной железы, 40–60% — раке кишечника. Их назначают также при васкуляризации опухоли, поскольку имеются данные, свидетельствующие о том, что ангиогенез — важный процесс, способствующий росту и метастазированию многих новообразований. Перспективным оказалось применение специфических ингибиторов ангиогенеза (TNP-470, скваламин, талидомид, анти-VEGF антитела, эндостатин). Будущее генной терапии рассматривается в плане ее совершенствования и интеграции с химиотерапией. В качестве биотерапии у больных с опухолями используют препараты интерферона и новые вакцины.

Во многих докладах, обобщающих данные значительного количества наблюдений, хорошо освещены достижения химиотерапии как при отдельных формах опухолей на основе создания новых препаратов, так и в результате разработки оригинальных методов лечения существующими химиопрепаратами в комбинации с другими. Прежде всего это касается новых производных платины, в частности, применения элоксатина (оксалиплатина), представленного на специаль-

ном симпозиуме, организованном фирмой «Sanofi-Synthelabo».

Результаты исследований многоцентровых международных групп свидетельствуют о том, что с помощью препарата, особенно на ранних стадиях заболевания, в комбинации с флуороурацилом удается поддержать длительные ремиссии более чем у 50% пациентов с прогрессирующим раком толстого кишечника, сохранением качества жизни и снижением ранней смертности от прогрессирующего заболевания. Разрабатывается подход к его применению в хронотомулирующем режиме, показана перспективность его использования при опухолях ПТ, РМЖ, раке яичника, неходжкинских лимфомах, раке легкого.

Большой интерес вызывает противоопухолевый препарат гемзар (гемцитабин), результаты применения которого обсуждали на двух симпозиумах с участием фирмы «Lilly» под председательством Д. Khaуat, подчеркнувшего роль гемзара как препарата первой линии лечения при немелкоклеточном раке легкого. Отмечена его активность при монотерапии, которая повышается в сочетании с другими средствами, особенно с цисплатином и винорелбином. При этом терапевтический ответ регистрировали чаще (до 47%), чем при лечении только цисплатином (10–15%).

Специальный симпозиум посвящен эффективности гемзара в лечении больных раком мочевого пузыря. Получены данные, свидетельствующие о его высокой противоопухолевой активности при наиболее распространенных формах рака, хорошей переносимости, улучшению качества жизни больных. Показана эффективность применения гемзара при прогрессирующем раке поджелудочной железы, опухолей ПТ.

В лечении опухолей верхних отделов желудочно-кишечного тракта установлена эффективность препарата паклитаксел. Как подчеркнул J. Ajani (США), частота достижения положительного результата повышалась при назначении препарата в комбинации с цисплатином до 48% при раке пищевода и до 50% — при раке желудка. Высокоэффективной оказалась комбинированная терапия при карциномах пищевода, включающая новое платиновое соединение II генерации — надаплатина и флуороурацила. Противоопухолевая активность препарата выше, а его токсичность ниже, чем цисплатина.

Начато клиническое применение ингибиторов мутантного гена *ras*, экспрессирующегося при раке поджелудочной железы, толстого кишечника и опухолях другой локализации. Новым подходом к лечению опухолей ПТ является использование ингибиторов циклинзависимых киназ РКС/СДК в комбинации с противоопухолевыми препаратами, влияющими на клеточный цикл.

Возрастает интерес к разработке неинвазивных способов лечения больных с опухолями ПТ. Впер-

вые при лечении больных раком кишечника получены обнадеживающие результаты перорального применения противоопухолевых препаратов нового класса с помощью ингибиторов дигидропиримидин дегидрогеназы, улучшающих фармакокинетику флуороурацила.

На симпозиуме с участием фирмы «Bristol-Myers Squibb» подробно обсужден вопрос о внедрении препаратов платины, пиримидина, ингибиторов топоизомеразы I для перорального применения. Проводятся широкомасштабные исследования по применению пероральной комбинированной химиотерапии как стандартного подхода к лечению многих опухолей.

Большой интерес вызывает вопрос о комбинации радиотерапии и химиотерапии с биологическими препаратами у больных онкологического профиля. В обобщающем докладе G. Hortobagу изложены современные подходы к лечению метастазирующего РМЖ. Наряду с преимущественным проведением цитотоксической химиотерапии (доцетакселом и паклитакселом, другими важными агентами — винорелбином, каплцитабином, гемцитабином) и гормональной терапии (селективными модуляторами экстрогенных рецепторов — торемифеном и др.) применяют средства, разработанные с учетом новых биологических концепций и идентификации специфических молекулярных мишеней. При этом достигают большей специфичности действия на опухолевые клетки РМЖ. К новейшим терапевтическим стратегиям относится использование средств, направленных на рецепторы семейства эпидермального фактора роста, в частности, моноклональные антитела против онкобелков HER-1 и HER-2, которые обладают противоопухолевой активностью как самостоятельно, так и в комбинации с химиотерапией. В виде монотерапии этот препарат способствует полной или частичной ремиссии у 13–20% больных при метастазирующем РМЖ, то есть у тех, которые экспрессируют ген HER-2/neu. В сочетании с антрациклиновой терапией эффект усиливается, но повышается кардиотоксичность. Отмечена эффективность применения комбинаций паклитаксела или цисплатина с трастузумабом. Следовательно, такие сочетания могут быть оптимальным элементом протокола первой линии лечения. Применяются ингибиторы тирозинкиназы, антисмысловые олигонуклеотиды, направленные на восстановление функции гена *p53*, нарушенной вследствие точковых мутаций. Иммунологические подходы включают применение интерферонов, новых вакцин — Theratore и Tri-AB вакцин.

В современной концепции лечения при наличии метастазов рака отмечена необходимость разработки эффективных протоколов, препятствующих метастазированию (I. Fidler, США). В основе концепции — понимание молекулярно-биологических механизмов метастазирования и

модуляции микроокружения клеток. Воздействие направлено на пути метастазирования — с помощью ингибиторов металлопротеаз и антиангиогенеза (эндостатина, ангиостатина), ингибиторов металлопротеиназы, в частности рекомбинантного препарата ТИМР, блокирующего инвазию и метастазирование, и синтетический ММР1 с широким спектром действия против многих металлопротеиназ. Первыми лекарственными препаратами стали батимастат и более активный маримастат, которые проходят клинические испытания. Симпозиум с участием фирмы «Genentech» был посвящен перспективам лечения больных РМЖ с использованием моноклональных антител и вакцин, мишенью которых являются рецепторы факторов роста. Как известно, при РМЖ, раке яичника и ряде опухолей другой локализации происходит гиперэкспрессия гена HER-2/neu и его продукта, который усиливает интенсивность роста опухоли и метастазов.

Отмечены достижения в лечении больных со злокачественными лимфомами. В частности, в последние годы в протоколы лечения включены новые препараты — интерферон-альфа, особенно при фолликулярных лимфомах, МоАТ — ритуксимаб и тозитуаб, противоопухолевые вакцины и антисмысловые олигопептиды. Полученные результаты обнадеживающие. Применение некоторых из этих препаратов способно значительно продлевать среднюю выживаемость больных с лимфомами (J. Armitage, США). Проведение высокодозовой терапии и трансплантации аутологичных стволовых клеток при неходжкинских лимфомах наиболее оправдано при диффузных крупноклеточных В-лимфомах и агрессивных фолликулярных лимфомах. Перспективы улучшения результатов лечения больных лейкозом связаны с воздействиями, направленными на специфические молекулы или продукты экспрессии генов с учетом индивидуальных особенностей (J. Freirech).

Неизменно привлекают внимание вопросы иммунотерапии. Симпозиум, организованный фирмой «Chiron», и проведенный под председательством В. Escudier (Франция), посвящен результатам длительного применения одного из наиболее важных иммуномодуляторов интерлейкина-2 при метастазирующем раке почки, поджелудочной железы, меланоме, онкогематологических заболеваниях, опухолях ПТ. А. Lygidakis (Гре-

ция) подчеркнул предпочтительность местного применения интерлейкина-2, поскольку это максимально снижает возможность побочных явлений и активирует лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, что способствует разрушению опухолевых клеток, увеличивает продолжительность жизни больных.

Большое внимание уделено вопросам поддерживающей терапии у больных онкологического профиля, которая еще не получила должного развития. В рамках конгресса был проведен сателлитный симпозиум — Jensen Cilas Symposium, где использовали автоматизированную систему обратной связи для более глубокого обсуждения проблем анемий, ассоциированных с опухолевым процессом, являющихся причиной развивающейся усталости и снижения физической активности у больных онкологического профиля. Так как анемия — частое осложнение, ухудшающее качество жизни и исход лечения, подчеркнута важность установления стадий различных анемий и определения их развития на основе оценки уровня гемоглобина. У свыше 60% больных, которым проводят химиотерапию, уровень гемоглобина был значительно ниже, что определяет важность устранения анемии. По данным J. Stowford (USA), в мультицентровых исследованиях установлено, что применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина (epoetin alfa) способствует значительному улучшению состояния больных и качества их жизни, что коррелирует с повышением уровня гемоглобина. Очевидно, с учетом многостадийности канцерогенеза лучшего результата можно достичь, если лечение начинать рано, когда количество злокачественных клеток в организме еще незначительно. В этом плане перспективным является разработка методов предотвращения канцерогенеза, в частности связанного с курением и другими вредностями, используя специальные натуральные или синтетические химические соединения, к которым относятся ретиноиды — новые рецепторно-селективные ретиноиды, в комбинации с ИФН, ФНО и другими препаратами (R. Lotan, США).

Будущее в предотвращении рака за поисками новых генных и фенотипических изменений при канцерогенезе, их модуляция с помощью химических препаратов, диеты и создания специальных программ предупреждения развития рака.